

**Міністерство освіти і науки України
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
Кафедра мікробіології, вірусології та біотехнології**

І.М. ЗУБАРЕВА, Т.В. СКЛЯР

**ВАЛІДАЦІЯ В СИСТЕМІ ЯКОСТІ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ
ПРОДУКТІВ**

Методичні рекомендації до виконання практичних робіт і
організації самостійної роботи

2024

УДК: 60:663.1

Рекомендовано до друку кафедрою мікробіології, вірусології та біотехнології біолого-екологічного факультету ДНУ ім. О.Гончара, протокол №13 від 04.03.24	Ухвалено вченою радою біолого-екологічного факультету ДНУ ім. О. Гончара, протокол №14 від 18.03.24
--	---

Автори:

Зубарева Інна Михайлівна –

к.т.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара Гончара

Скляр Тетяна Володимирівна –

к.б.н., доцент, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара

Рецензенти:

Лихолат Юрій Васильович –

д.б.н., професор, завідувач кафедри фізіології та інтродукції рослин Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара

Хоменко Олена Миколаївна –

к.б.н., доцент кафедри біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара

Зубарева І.М., Скляр Т.В. Валідація в системі якості біотехнологічних продуктів. Методичні рекомендації до виконання практичних робіт і організації самостійної роботи магістрів зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» / І.М. Зубарева, Т.В. Скляр. – Дніпро, Вид-во Дніпровського національного університету, 2024, 27 с.

В даній роботі наведено інформацію щодо виконання лабораторних робіт та організації самостійної роботи студентів, метою яких є вивчення основних принципів валідації згідно GMP, нормативної база валідації. Методичні рекомендації мають науково-практичне значення і можуть бути використані викладачами та студентами на практичних заняттях.

©Зубарева І.М., Скляр Т.В.
Валідація в системі якості біотехнологічних продуктів. 2024
© Вид-во ДНУ ім. О. Гончара, 2024

ЗМІСТ

Практична робота № 1 Основні принципи валідації згідно GMP.....	4
Практична робота № 2 Нормативна база валідації	5
Практична робота № 3 Належна виробнича практика – нормативний документ валідації	7
Практична робота № 4 Планування валідаційних заходів	9
Практична робота № 5 Критичні параметри при плануванні валідаційних заходів	11
Практична робота № 6 Подальші розділи валідаційного майстер-плану.....	13
Практична робота № 7 Валідація процесу грануляції.....	17
Практична робота № 8 Валідація процесу стерилізації.....	19
Практична робота № 9 Документація щодо валідації.....	21
Практична робота № 10 Взаємозв'язок забезпечення якості та валідації.....	23
Методичні рекомендації до виконання самостійної роботи.....	26
Список рекомендованої літератури.....	27

Практична робота № 1

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ВАЛІДАЦІЇ ЗГІДНО GMP

Мета: закріпити теоретичний матеріал по темі, яка викладена в лекційних заняттях і сформулювати основні принципи валидації.

В результаті засвоєння теми формуються компетенції: ЗК5, ЗК11, ЗК12.

Форма проведення: тематична дискусія.

Теоретичні відомості

1. Документально оформлюється загальна політика виробника щодо валидації: технологічних процесів, процедур очистки, аналітичних методів, методик контролю в процесі виробництва, комп'ютеризованих систем, і також щодо осіб, які відповідають за розробку, перевірку, затвердження та документування кожного етапу валидації.

2. Критичні параметри (характеристики), визначають на стадії розробки валидаційних процедур (діапазони критичних параметрів):

– визначити критичні характеристики активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) як продукції;

– вказати параметри процесу, які впливають на критичні характеристики якості (АФІ);

– встановити діапазон для кожного критичного параметра процесу, який використовують для серійного виробництва і контролю процесу.

3. Валидація охоплює операції, які є критичними для якості і чистоти АФІ.

4. В ході валидації обов'язково оформити всі супроводжувальні і підтвердуючі документи:

- розробка письмового протокола валидації;

- в протоколі валидації вказують критичні стадії процесу і критерії прийнятності, а також вид валидації (наприклад, ретроспективна, перспективна, супутня) та кількість виробничих циклів;

- готують звіт про валидацію, який узагальнює отримані результати, містить висновки та запропоновані заходи для виправлення недоліків;

- можливі відхилення від протоколу валидації слід задокументувати з відповідним обґрунтуванням.

5. До початку робіт по валидації процесу проводять належну по-етапну кваліфікацію обладнання і допоміжних систем:

– кваліфікацію проекту (DQ);

– кваліфікацію монтажу (IQ);

– кваліфікацію функціонування обладнання (систем);

– кваліфікацію експлуатаційних якостей обладнання (систем) (PQ).

6. Існує три підхода до валидації: перспективна, супутня ретроспективна.

Перспективну валидацію слід виконувати для всіх процесів, які пов'язані з АФІ. Перспективну валидацію слід завершити до початку комерційної реалізації готового лікарського засобу, яке виготовлено з використанням даного АФІ.

Супутня валідація може бути проведена при відсутності даних для повторюючихся технологічних циклів, як що:

- випущена обмежена кількість серій АФІ;
- серії АФІ випускались рідко або були вироблені за допомогою валідаційного процесу, котрий був пізніше модифікований. До завершення супутньої валідації серія АФІ може бути випущена і використана для виробництва готового лікарського засобу, який призначено для комерційної реалізації, при умові поглибленого контролю і іспитів серії АФІ.

Ретроспективна валідація може бути проведена як виключення для добре організованих процесів, в які не було внесено значних змін для отримання АФІ необхідної якості, але замінили сировину, обладнання, технічні засоби або вносили зміни в технологічний процес.

7. Процедури очистки, також підлягають валідації.

8. Як самостійну процедуру, проводять і валідацію аналітичних методів.

Питання для обговорення:

1. Основні принципи валідації, їх аналіз.
2. Необхідність визначення критичних параметрів для проведення валідаційних процедур.
3. Обов'язкові документи при проведенні валідації.
4. Необхідність проведення кваліфікації обладнання і допоміжних систем
5. Кваліфікація проекту – DQ.
6. Підходи до валідації.
7. Валідація процедур очистки.
8. Проведення валідації аналітичних методів.
9. Кваліфікація експлуатаційних якостей обладнання (систем) - PQ.

Завдання для самостійної роботи

1. Вивчити структуру GMP.
2. Визначити види валідації.
3. Ознайомитись із структурою основних документів валідаційних заходів.

Практична робота № 2

НОРМАТИВНА БАЗА ВАЛІДАЦІЇ

Мета: закріпити теоретичний матеріал по темі, яка викладена в лекційних заняттях, ознайомитись з нормативною базою валідації, ознайомитись з термінологією даного напрямку.

В результаті засвоєння теми формуються компетенції: ЗК 5, СК 11, СК 12.

Форма проведення: тематична дискусія.

Теоретичні відомості

Виробничі процеси регулюються великою кількістю документів, які розділяють на дві групи – внутрішня документація і зовнішня. Внутрішня документація системи менеджмента якості підприємства представлена «Керівництвом по якості», нормативно-технічними документами: регламенти виробництва (РВ), фармакопейними статтями підприємства (ФСР), технічними умовами (ТУ), інструкціями, інше. Форму, загальні вимоги до внутрішньої документації регламентують зовнішні нормативні документи. До групи зовнішніх документів відносять також закони України, накази, постанови Уряду, технічні регламенти, національні і галузеві стандарти, інше. Зовнішні документи є основою (базою), як для організації функціонування підприємства, так і для формування системи документації, так і для проведення валідаційних заходів.

Нормативна база валідації формується такими документами.

1 рівень	Керівництво GMP	Загальні принципи, загальні вимоги, філософія
2 рівень	Керівництво по валідації FDA	Документи, які визначають «напрямок руху», але не дають конкретних вказівок
3 рівень	Стандарти ISO, CEN, документи PIC/S	Технічні рекомендації по деяким процесам, обладнанню і системам
4 рівень	Технічні монографії Керівництва NSPE, PDA	Розгорнута технічна інформація відображає стан речей у фармацевтичній промисловості на поточний момент, сумується досвід провідних фахівців галузі

Документи 1-го і 2-го рівней не дають чітких вказівок відносно того, як виконувати кваліфікацію обладнання, валідацію процесів, які іспити і тести слід проводити, і яким чином складати звіти і протоколи кваліфікації/валідації.

Документи 3-го і 4-го рівней містять відповіді на практичні питання проектування, створення, введення в експлуатацію обладнання, процесів або систем в фармацевтичній (біотехнологічній) промисловості. В цих документах відображені сучасні світові уявлення про рівень фармацевтичних технологій, наприклад валідація однорідності змішування відповідно PDA Technical Report No 25 «Blend Uniformity Analysis: Validation and In-Process Testing».

Нормативна база валідації містить відповідну термінологію, з якою також слід детально ознайомитись. Для прикладу, розглянемо деякі терміни у вигляді простої таблиці, яку слід продовжити саостійно.

№	Термін	Значення
1	Валідація (validation)	Дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики (GMP) доводять, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система дійсно приводять до очікуваних результатів
2	Перспективна валідація (prospective validation)	Валідація, що проводиться до початку серійного виробництва продукції, призначеної для продажу
3		

Валідація (validation) - документально оформлені дії, що дають високу ступінь впевненості в тому, що конкретний процес, метод або система будуть постійно призводити до результатів, відповідних заздалегідь встановленим критеріям прийнятності.

Валідація процесу (process validation) -документальне підтвердження того, що процес, що проводиться в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно і з відтворюваними результатами і призводить до отримання лікарського препарату, відповідного заздалегідь встановленим специфікаціям і характеристикам якості.

Супутня валідація (concurrent validation) - валідація, що проводиться в ході серійного виробництва продукції, призначеної для продажу.

Ретроспективна валідація (retrospective validation) -валідація процесу в разі препарату, який уже розміщений на ринку, на підставі зібраних даних про виробництво, випробування і контроль серій.

Ревалідації; повторна валідація (re-validation) повторення валідації процесу для забезпечення гарантії того, що зміни процесу / обладнання, внесені відповідно до процедур контролю змін, не зробили несприятливого впливу на характеристики процесу та якість препарату.

Кваліфікація (qualification) - дії, які засвідчують, що конкретне обладнання працює правильно і дійсно веде до очікуваних результатів. (Поняття «валідація» є більш широким і іноді включає в себе поняття «кваліфікація»).

Питання для обговорення:

1. Характеристика нормативної бази валідації.
2. 1-й і 2-й рівні нормативної документації.
3. 3-й і 4-й рівні нормативної документації.
4. Перелік внутрішньої документації системи менеджмента якості.
- 5 Група зовнішніх документів.
6. Необхідність використання відповідної термінології.

Завдання для самостійної роботи

1. Детально ознайомитись з термінологією, сформуванати таблицю термінів.
2. В окремому зошиті вести словник термінів.

Практична робота № 3

НАЛЕЖНА ВИРОБНИЧА ПРАКТИКА – НОРМАТИВНИЙ ДОКУМЕНТ ВАЛІДАЦІЇ

Мета: закріпити теоретичний матеріал по темі, яка викладена в лекційних заняттях і розглянути «Керівництво GMP», як основний нормативний документ для проведення валідаційних заходів.

В результаті засвоєння теми формуються компетенції: СК11, СК12, ПР13, ПР14, ПР15, ПР17, ПР18.

Форма проведення: тематична дискусія.

Теоретичні відомості

Одним з фундаментальних елементів забезпечення якості процесу виробництва є зведення правил про належну виробничу практику (НВП) (Good manufacturing practice – GMP). У визначенні, яке дано GMP Всесвітньою організацією охорони здоров'я, надається особливе значення принципу створення якості під час виробництва. Перший міжнародний документ, присвячений GMP, з'явився в 1968 році, розроблений фахівцями ВООЗ, а трохи пізніше - в 1969 році, була прийнята резолюція ВООЗ, яка наказувала застосовувати правила GMP WHO всім країнам. Стратегія інтеграції України в Європейський Союз передбачає здійснення заходів щодо гармонізації системи стандартизації та сертифікації продукції в Україні зі стандартами і директивами ЄС. Фармацевтична промисловість у ЄС працює згідно зі стандартами, що пред'являють високі вимоги до забезпечення якості на всіх етапах виробництва та реалізації (розробка, виробництво та контроль). Система видачі торгових ліцензій передбачає експертизу всіх засобів у компетентному уповноваженому органі, щоб гарантувати їх відповідність сучасним вимогам у плані безпеки, якості й ефективності. Відправною точкою – базовим принципом НВП є управління якістю, в основу якого покладені наступні позиції:

- система видачі торгових ліцензій, яка передбачає експертизу всіх товарів у компетентному уповноваженому органі;
- діяльність виробника регулярно інспектується компетентними уповноваженими органами;
- власник ліцензії на виробництво зобов'язаний виготовляти продукцію відповідно її призначенню, вимогам реєстраційної документації;
- система якості повинна бути цілком документована, а її ефективність - проконтрольована;
- наявність на виробництві компетентного персоналу, відповідних приміщень, обладнання, технічних засобів.

Належна виробнича практика (GMP) гарантує, що продукція постійно виробляється і контролюється за стандартами якості, які відповідають її призначенню, а також відповідно до вимог реєстраційного доосье або специфікацій на цю продукцію.

Єдина мета GMP – гарантія високої якості продукції, що виробляється. При будь-якому фармацевтичному виробництві існує безліч ситуацій ризику на кожній стадії – недостатня чистота сировини, помилкова дозування, пошкодження первинної упаковки, змішування виробничих партій або продуктів. Ці ситуації можна запобігти шляхом застосування відповідного обладнання, спеціальних приміщень, стабільних процесів і кваліфікованого персоналу.

Правила GMP є загальним керівництвом, що встановлює порядок організації виробничого процесу та контролю випробувань, і містять мінімальні практичні вказівки про правильне ведення виробництва.

Основні правила GMP:

1. наявність системи якості.
2. Відповідність технологічному регламенту виробництва, що контролюється змістом реєстраційного досьє. (*Реєстраційне досьє – комплект документів, що подається на реєстрацію продукту та містить дані, що підтверджують безпеку, ефективність і якість продукту*).
3. Жорсткий контроль за дотриманням правил.

Питання для обговорення:

1. Загальна характеристика GMP.
2. Необхідність дотримання правил НВП в світі.
3. Необхідність дотримання правил НВП в Україні.
4. Базові принципи НВП.
5. Характеристика цілей і задач GMP.

Завдання для самостійної роботи

1. Ознайомитись з історією створення «Керівництва GMP».
2. Скласти характеристику НВП як нормативному документу валідації.

Практична робота № 4

ПЛАНУВАННЯ ВАЛІДАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ

Мета: закріпити теоретичний матеріал по темі, яка викладена в лекційних заняттях і вивчити структуру валідаційного мастер-плану.

В результаті засвоєння теми формуються компетенції: ЗК 5, СК 11, СК 12.

Форма проведення: тематична дискусія.

Теоретичні відомості

Згідно правилам GMP, підприємство самостійно визначає, яка робота по кваліфікації і валідації необхідна для документального підтвердження, що критичні параметри виробництва знаходяться під контролем. Валідаційні заходи обов'язково проводяться в наступних випадках: початок випуску нового продукту; використання нового обладнання або інженерних систем; зміни в обладнанні або інженерних системах; зміни технологічного процесу.

Для підприємства важливо розробити загальні вимоги GMP по валідації з урахуванням конкретних умов. Це означає, що необхідно розробити так званий «Validation Master Plan» (валідаційний майстер - план, ВМП), який включає наступну інформацію: вступ, організація робіт по валідації, опис процесу виробництва, інформація про специфічні процеси; об'єм валідації (перелік); ключові критерії прийнятності, форма ведення документації; необхідна документація; план - графік валідації; контроль змін.

Підготувати універсальний для всіх підприємств ВМП, практично неможливо. Тому продемонструємо складання ВМП на прикладі «Валідації виробництва твердих лікарських форм» (Validation Master Plan (VMP) for Solid DosageForms).

Розділ 1. Загальні положення

1.1 Введення

- новий цех "Solid Dossage Forms Site", POLFA
- Basic Design of SDF Company "New SDF Site", Volume 1.0
- нестерильні лікарські засоби: таблетки (Т),капсули (К)

1.2 Стандарти для виробництва лікарських засобів:"The Rules Governing Medicinal Products, Volume IV, Guideto Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, 1992 "

1.3 Концепція валідації представлена схемою: DQ → IQ → OQ → PQ / PV.

1.4 Предмет та призначення валідації: виробництво всіх продуктів, досягнення достатньої міри довіри при виробництві продуктів та виконання GMP, демонстрація надійності і стандартності

1.5 Валідаційні пріоритети: DQ – характеристика проектної документації; IQ і OQ – організована у співпраці з фірмами-постачальниками; PQ / PV – відповідно до черговості завершення технологічних і фасувальних ліній

2. Організація і відповідальність

2.1 Валідаційна комісія: співробітник відділу інвестицій, співробітник QC, механік, співробітник QA,технолог. Головні компетенції **валідаційна комісії:** оцінка справжнього VMP, пропозиції щодо валідаційних груп, керівництво валідаційними операціями, твердження окремих VP, твердження окремих VR, складання SVR.

2.2 Валідаційні групи (ВГ): 1-а ВГ– кваліфікація проекту; 2-а ВГ– кваліфікація проекту; 3-я ВГ – чисті приміщення, системи кондиціонування (HVAC); 4-та ВГ– технологічні носії; 5-а ВГ– технологічне обладнання; 6-а ВГ – технологічні процеси; 7-а ВГ– аналітичні методи.

2.3 Консалтингова фірма - G.M.Project, Опава, Чеська Республіка.

3. Опис процесів:

- матеріали: продукція, вихідні матеріали (сировина, пакувальні матеріали), допоміжні матеріали;

- процедури: виробничі, підготовчі, контрольні, допоміжні;
- виробничі приміщення;
- виробничі системи: системи гомогенізації, допоміжні системи

гомогенізації, системи технічного оснащення.

3.1 Матеріал:

- продукція: *таблетки* (дражировані, не дражировані), капсули;
- вихідні та пакувальні матеріали: вода очищена (PW), вихідні матеріали (сировина) – всі, пакувальні матеріали – всі;
- *допоміжні матеріали:* чистий пар.

3.2 Процедури.

- виробничі процедури: FD1, FD2, FD3, FD4 - виробництво таблеток; FD5 - виробництво капсул;

- підготовчі процедури: очищення систем гомогенізації, очищення контейнерів та посібників;
- контрольні процедури: виробничий контроль, вимірювання параметрів процесу (Process Control), міжопераційний контроль (In Process Control), міжопераційний контроль (тестування зразків), тестування готової продукції (тестування зразків);
- допоміжні процедури; прибирання та дезінфекція чистих приміщень, підготовка та дезінфекція системи PW, підготовка чистого пару.

3.3 Виробничі приміщення

HVAC	Опис	Класифікація
1	solid production	D
2	packaging, corridors, technical area	-
3	sampling in / out	D
4	dispensing / changing room	D
5	multifunction building	-
6	warehouse	-
7	low humidity areas	D
8	granulation rooms	D

3.4 Технологічні системи:

- системи процесів: – усе обладнання;
- допоміжні системи процесів: вода очищена (PW), очищений пар, вакуум;
- системи технічного оснащення: питна вода, гаряча вода, охолоджуюча вода, технічний пар, стиснене повітря, каналізація, електроенергія.

Питання для обговорення:

1. Необхідність складання валідаційного мастер-плану.
2. Структура валідаційного мастер-плану.
3. Можливість складання універсального «ВМП».
4. Аналіз окремих частин «ВМП».
5. Залежність валідаційних заходів від розробки нових технологій, наприклад «blow-fill-seal», або ізолюючі технології).
6. Характеристика технології «blow-fill-seal».
7. Характеристика «ізолюючої технології».

Завдання для самостійної роботи

1. Вивчити структура валідаційного мастер-плану.
2. Ознайомитись з технології «blow-fill-seal».
3. Ознайомитись з «ізолюючою технологією».

Практична робота № 5

КРИТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ПРИ ПЛАНУВАННІ ВАЛІДАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ

Мета: закріпити теоретичний матеріал по темі, яка викладена в лекційних заняттях і вивчити структуру валідаційного мастер-плану.

В результаті засвоєння теми формуються компетенції: ЗК 5, СК 11, СК 12.
Форма проведення: тематична дискусія.

Теоретичні відомості

Дана практична робота є продовженням попередньої практичної роботи, тобто продовжуємо розглядати структуру валідаційного мастер-плану на прикладі «Валідації виробництва твердих лікарських форм» (Validation Master Plan (VMP) for Solid DosageForms). Так, в розділі 4 викладена інформація щодо специфічних процесів.

Формування правильної стратегії валідації виробництва лікарських засобів вимагає визначення критичних параметрів конкретного виробництва. Тому визначають і враховують наступні критичні параметри виробництва лікарських засобів: критичні параметри продуктів; критичні операції і параметри процесів; критичні приміщення, критичні системи.

Планування валідаційних заходів необхідно починати з аналізу ризиків виробництва.

При складанні валідаційного мастер-плану важливо також визначитись з об'ємом валідації (розділ 5). Так необхідно розділити всі роботи по валідації на логічні споріднені групи. Спочатку слід проаналізувати всі роботи по валідації, які пов'язані з пуском нової виробничої одиниці в експлуатацію, потім – привести роботи по валідації, які слід регулярно повторювати.

4. Специфічні вимоги до процесу: критичні параметри продуктів, критичні кроки і параметри процесів, критичні приміщення, критичні виробничі системи

4.1 Критичні параметри продуктів: специфіковані параметри зі стандартів якості, вихід придатного за окремими кроками виробництва, вміст залишків.

4.2 Критичні кроки і параметри процедур.

Виробничі процедури:

- таблетки: розчинення (t, T, v), грануляція мокра (t, v), сушка (t, T, вміст води), сухе просіювання (v, розмір гранул), грануляція в підвішеному шарі (t, T, обсяг повітря), перемішування (t, v, гомогенність, насипна щільність), таблетування (p, v, властивості таблеток), дражування (t, r, T, v, p, обороти), упаковка в блістери (T, v), фасування (M, v, закупорювання), упаковка (M, v).

- капсули: розчинення (t, T, v), грануляція мокра (t, v), сушка (t, T, вміст води), сухе просіювання (v, розмір гранул), грануляція у взваженому шарі (t, T, обсяг повітря), перемішування (t, v, RH, гомогенність, насипна щільність), фасування (контроль, M, v, закриття), упаковка в блістери (T, v), упаковка (M).

Підготовчі процедури: очищення систем процесів, очищення допоміжних матеріалів, контейнерів та посібників.

Контрольні процедури: методи тестування готової продукції, ІРС для управління процесами, методи тестування по визначенню залишкових забруднень.

Допоміжні процедури: підготовка PW і дезінфекція системи PW, підготовка чистого пару.

4.3 Критичні приміщення: прямий або опосередкований контакт продукту з навколишнім середовищем; критичні параметри (перепади тиску, цілісність фільтрів,

число частинок у зваженому стані, обсяг повітря, що підводиться, час деконтамінації, температура, відносна вологість, число мікроорганізмів).

4.4 Критичні системи: критичні системи процесу; критичні допоміжні системи процесу (система очищеної води (PW), система очищеного пару, вакуум).

5. Обсяг валідації (DQ):

-IQ: виробничі приміщення; виробничі системи (системи процесу, допоміжні системи процесу, системи підтримки);

-OQ: - робочі приміщення; робочі системи (системи процесу, допоміжні системи);

-PQ / PV: перспективна валідація процесу: таблетки (Т) – 3 продукти; капсули (К) – 1 продукт; паралельна валідація процесу – всі продукти; валідація процесу очищення; валідація контрольних процедур; моніторинг систем PW і чистого пару; моніторинг чистих приміщень.

Питання для обговорення:

1. Необхідність складання валідаційного мастер-плану.
2. Структура валідаційного мастер-плану.
3. Аналіз окремих частин «ВМП».
4. Критичні параметри виробництва лікарських засобів.
5. Критичні параметри продуктів.
6. Критичні операції і параметри процесів.
7. Критичні приміщення.
8. Критичні системи.

Завдання для самостійної роботи

1. Ознайомитись з критичними параметрами виробництва лікарських засобів.
2. Визначити форми та види лікарських засобів.
3. Надати характеристику ризиків виробництва лікарських засобів.

Практична робота № 6

ПОДАЛЬШІ РОЗДІЛИ ВАЛІДАЦІЙНОГО МАЙСТЕР-ПЛАНУ

Мета: закріпити теоретичний матеріал по темі, яка викладена в лекційних заняттях і вивчити структуру валідаційного майстер-плану.

В результаті засвоєння теми формуються компетенції: ЗК 5, СК 11, СК 12.

Форма проведення: тематична дискусія.

Теоретичні відомості

При складанні валідаційного майстер-плану необхідно визначити ключові критерії прийнятності (розділ 6). А саме провести атестацію проекту, атестацію встановленого обладнання, атестацію функціонуючого обладнання або систем, атестацію процесу,

валідацію продукту (PV). При цьому всі технічні рішення повинні відповідати вимогам GMP і належної інженерної практики.

В ВМП (раздел 7) слід вказати форми документів, які необхідні для проведення процедур атестації і валідації: план проведення процедур атестації і валідації, інструкції по проведенню цих процедур, протоколи або звіти по проведенню процедур.

В розділі 8 слід вказати необхідну нормативну і іншу регулюючу документацію. Також слід надати все діючі на теперішній час внутрішні документи підприємства, які є основою для розробки ВМП (правила виробництва і контролю, специфікації, стандарти якості, виробничі правила, робочі інструкції; загальні правила по виробничій дільниці, по допоміжним і ремонтним роботам).

Контроль змін (раздел 10) є важливим елементом будь-якої системи забезпечення якості. Зміни можуть впливати на якість продукту. Тому продукт, виготовлений при наявності змін, не слід допускати до реалізації без детального опису змін. В ВМП контроль змін слід планувати в двох площинах. Перша стосується власне змін - критичні зміни, що впливають на процес. Другий рівень – це зміни валідованого стану виробничої одиниці, що відповідає діючій внутрівиробничій системі контролю змін.

Таким чином, ВМП є системостворюючим документом, який відноситься до всього підприємства, характеризує обладнання, системи, методи і процеси, що підлягають валідації і терміни їх проведення.

6. Ключові критерії прийнятності

6.1 Критерій по DQ- захисту продукції; запобіганню перехресній контамінації; очищенню обладнання та приміщень; певним потокам матеріалів і персонал.

6.2 Критерій по IQ: правильність установки в порівнянні зі специфікацією і документація по фактичному стану; відповідні сертифікати з калібрування; повнота документації постачальника.

6.3 Критерій по OQ.

Приміщення класу D характеризуються: числом часток в м³ в стані спокою (часток 0,5 мкм і більше - 3 500 000, часток 5 мкм і більше 20 000); 10 - 15 Па між різними класами чистоти в стані спокою; перепад тиску 3-5 Па в чистих приміщеннях по відношенню до навколишнього середовища при слабкому режимі роботи; доказ цілісності та герметичності монтажу HEPA фільтрів (максимальна проникність – 0,01% частинок розміром 0,5 мкм і більше, максимальна проникність – 0,1% частинок розміром 0,5 мкм і більше при додатковій дефектоскопії критичних зон; температурний ліміт 20 ± 2 °C (взимку) 24 ± 2 °C (влітку); час деконтамінації <20 хвилин в виробничих приміщеннях; відносна вологість <25% в специфікованих приміщеннях.

Устаткування процесів: *блістерна машина* (мінімальна стандартність упаковки в блістери – 99,7%, розподіл температури з допуском ± 5 °C; точність ± 10% швидкості), *дражировочна машина* (мінімальна стандартність дражировки – 99,7%; графіки тиску відповідно до специфікації на обладнання, розподіл температури з допуском ± 2 °C; точність ± 10% швидкості обертання), *гранулятор* (точність ± 10% швидкості обертання), *Сушарка* (при тиску 100 mBar макс. зміна 70 mBar за 30 хвилин; розподіл температури з допуском ± 2 °C), *капсульна машина* (мінімальна стандартність заповнення капсул – 99,7%; точність фасування ± 5%; точність ± 10% швидкості), *таблет- прес* (графік

пресувального тиску відповідно до специфікації обладнання; точність $\pm 10\%$ швидкості; точність $\pm 5\%$ маси).

Допоміжні системи процесу: система PW та її дезінфекція (вихід на параметри PW відповідно до специфікації протягом 8 тижнів; доказ дезінфекції збірника PW), система чистої пари (вихід на параметри чистої пари відповідно до специфікації протягом 8 тижнів).

6.4 PQ / PV:

-- критерії прийнятності по продуктам (параметри продуктів і параметри процесів в межах лімітів відповідно до специфікації;

- критерії прийнятності для процедур підготовки: *очищення систем процесу* - візуальна чистота і кількість забруднень <10 PPM або $<0,001$ лікувальної дози попередніх ліків; *очищення допоміжних матеріалів і посібників* - візуальна чистота і кількість нечистот <100 PPM;

-критерії прийнятності для процедур контролю: точність (RSD (вміст нечистот) $<10\%$); правильність (90% $<recovery <110\%$); лінійність ($R > 0,999$); ліміт детектування (< 1 PPM (вміст нечистот)).

-критерії прийнятності для критичних систем підтримки - якість PW і чистого пару протягом 1 року;

-критерії прийнятності по критичним приміщенням: 10-15 Па між різними класами чистоти в режимі роботи; середня кількість мікроорганізмів в режимі роботи – для класу D 200 клітин/ м³ в повітрі.

7. Форма валідаційної документації.

Організація: позначення документа і ступеню валідації (IQ, OQ, PQ); назва операції і цифровий код; дата і підписи автора та затверджуючих осіб; дата видання; нумерація сторінок і загальне число сторінок.

Обсяг:

- валідаційні протоколи для IQ: призначення і обсяг, валідаційна комісія, спосіб тестування, критерії прийнятності, план – графік валідації, опис бланків для проведення валідації;

- валідаційні протоколи для OQ: призначення і обсяг валідації, валідаційна комісія, методи вимірювань і тестування, прилади та вимірювальні пристрої, критерії прийнятності, план – графік валідації, опис бланків для проведення валідації;

- валідаційні протокол для PQ / PV: склад продукту і шлях синтезу, опис процесу, критичні кроки, критичні параметри та їх діапазони, передбачуваний спосіб навантаження критичних параметрів, план відбору проб і тестування, опис статистичної оцінки даних, критерії прийнятності, ствердження;

- валідаційні звіти для IQ: опис середовища, обладнання, систем, деталі по з'єднанню систем підтримки, перелік функціональних специфікацій, схеми між одиницями обладнання, посилання на всі інженерні креслення, посилання на процедури калібрування вимірювальних приладів, посилання на SOP профілактичного ремонту, посилання на SOP очищення або дезінфекції обладнання (системи, середовища), протоколи контролю установки, результати перевірки, що установка відповідає задумам проекту, ствердження;

- валідаційні звіти по OQ: посилання на валідаційні звіти IQ, опис процедур для

тестів навантаження обладнання, демонстрація роботи обладнання і інструментів контролю, результати тестування і випробувань,

аналіз даних тестів і порівняння з критеріями прийнятності, ствердження;

- валідаційні звіти IQ і OQ, посилання на валідацію аналітичних методів, отримання даних і оцінка цих даних порівняно з критеріями прийнятності, висновок звіту про валідацію, ствердження,

- узагальнений валідаційний звіт: опис операцій валідації та документації, оцінка кваліфікації установки, оцінка кваліфікації операцій, оцінка кваліфікації процесу, загальні висновки і рекомендації, затвердження.

8. Інструкції: FDA вказівки по загальним принципам валідації "Guideline on General principles of Process Validation" (1987); PIC/SPI006-1 "Principles of Qualification and Validation in Pharmaceutical Manufacture" (2001); PIC/SPI006-1 "Cleaning Validation" (2001); PDA, No. 13 "Fundamentals of a Microbiological Environmental Monitoring Program"; PDA, No. 25 "Blend Uniformity Analysis: Validation and In-Process Testing"; IES-RP-CC006 "Testing Cleanrooms"; I.K.Berry, K.A.Nash "Pharmaceutical Process Validation" (1993).

9. Планування і план-графік.

9.1 Вимоги до персоналу: власні співробітники Polfa, спеціальні тести, сторонні фірми, консультації – G.M.Project.

9.2 Вимоги до: температури в технологічному обладнанні, тиску в технологічному обладнанні, часток у повітрі, швидкості потоку повітря, температури і швидкості повітря, тиску і потоку через фільтри.

9.3 План – графік. План - графік повинен містити розклад всіх робіт по валідації з прогнозом часу, необхідного для опроведення окремих робіт.

10. Контроль змін: критична зміна (принципово впливає на процес і має бути включена в валідаційні операції шляхом зміни або доповнення валідаційного Майстер Плану; значна зміна (може значно впливати на процес і має бути включена в валідаційні операції шляхом зміни або доповнення валідаційного Майстер Плану); інша зміна (має дуже незначний вплив на процес і може бути включена без зміни ВМП).

Питання для обговорення:

1. Розділи валідаційного майстер-плану.
2. Структура валідаційного майстер-плану.
3. Аналіз окремих частин «ВМП».
4. Характеристика ключових критеріїв прийнятності.
5. Перелік валідаційної документації.
6. Необхідність контролю змін в ході валідації.

Завдання для самостійної роботи

1. Провести детальний аналіз розділів ВМП.
2. Провести контроль змін за вище наведеними категоріями.
3. Розглянути нормативну і іншу регулюючу документацію.

Практична робота № 7

ВАЛІДАЦІЯ ПРОЦЕСА ГРАНУЛЯЦІЇ

Мета: закріпити теоретичний матеріал по темі, яка викладена в лекційних заняттях, визначити та засвоїти послідовність валідаційних заходів на прикладі процесу грануляції.

В результаті засвоєння теми формуються компетенції: СК11, ПР 14, ПР 17.

Форма проведення: тематична дискусія.

Теоретичні відомості

В якості прикладу проведення валідації процесу наведемо валідацію процесу грануляції, а саме послідовності повного об'єму валідації ротаційних грануляторів і грануляторів-змішувачів (рис 1).

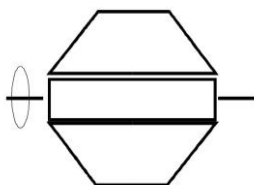


Рисунок 1 – Схема горизонтальних ротаційних грануляторів різної форми

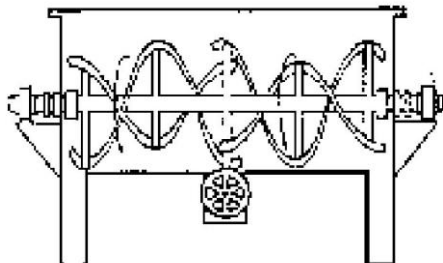


Рисунок 2 – Схема турбулентного гомогенізатора

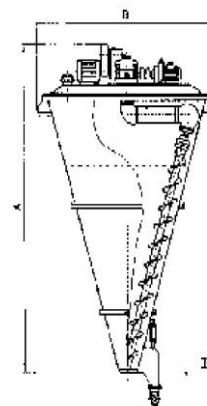


Рисунок 3 – Схема гомогенізатора зі шнековою мішалкою

Грануляція представляє собою технологічний процес, від валідації якого очікується, що він буде в стані надавати стандартний гранулят незалежно від емпіричного підходу обслуговуючого персоналу.

Для нового процесу використовують підхід перспективної валідації. Для існуючих процесів, рекомендовано використовувати метод ретроспективної або поточної валідації, з підтвердження вже відомих параметрів процесу, які гарантують досягнення необхідної якості суміші, що готується (гранулята).

В першу чергу слід провести атестацію встановленого обладнання (IQ), функціонуючого обладнання (OQ) і атестації в експлуатації (PQ).

Атестация встановленого обладнання – це в першу чергу необхідність перевірити відповідність специфікації на передбачений проектом гомогенізатор з фактичним станом, тобто його установку. Перевірку ведуть за критичними параметрами, згідно яких ротаційні гранулятори і гранулятори змішувачі оцінюються як прості установки. Тому допускають перевірку за наступними параметрами: число обертів мішалки; час змішування; матеріал в контакті з продуктом; порядок пробовідбору в ході валідації і процесу; мийка обладнання.

На більш складних установках може додатися система управління і дозування розчину гранулята або будь-якого компонента гранулята.

На практиці проводиться перевірка документації і реального стану машини, а саме проводиться тест роботи машини з контролем правильності обертів частин, що обертаються, блокування і тощо. Виконується також контроль інших технічних вузлів гранулятора: матеріал виконання, зварні шви, габарити, форму, систему завантаження і вивантаження, швидкість-число обертів тощо), підключення систем підтримки, інсталяцію системи управління, включаючи контроль калібрувальних сертифікатів вимірювальних приладів, вимоги по технічному і сервісному обслуговуванню, а також весь комплект документації постачальника.

В якості важливого критерію на стадії IQ вважається тип матеріалу частин, які знаходяться в контакті з матеріалом. В якості сумнівів можна використовувати комплект для тестування нержавіючої сталі фірми «KOSLOW», США «The Stainless Steel ID Kit 1542C, Distinguish 316/304&Low Carbon Grades».

Атестация функціонуючого обладнання – це перевірка здатності обладнання досягати параметрів по специфікації з плацебо (або з узгодженим продуктом). OQ виконується при різних заданих (оптимальних) параметрах установки, або використовується метод найгіршого випадку, або перевірка стандартного стану. Слід перевірити: систему завантаження і відвантаження; окремі кроки гомогенізації при різних параметрах (число обертів, час і спосіб перемішування); вплив завантаження гомогенізатора (на 30, 70, 100%); система управління (окрема частина валідації); очистка обладнання. *На практиці вимірюють швидкість обертання обертових частин при різних заданих параметрах за допомогою каліброваного тахометра. (Тахометр — міра швидкості, вимірювальний прилад, призначений для вимірювання частоти обертання різних деталей, що обертаються: ротори, вали, диски, ін.. в різних агрегатах, машинах, механізмах).*

Закордонні джерела наводять в якості методу одночасне вимірювання електричних величин двигунів приводів. В якості критеріїв прийнятності наводять наступні параметри: коливання напруги в $V \pm 10\%$ від номінального значення, приведеного на таблиці двигуна; сума показників по струму в А всіх двигунів при стані максимального навантаження не повинна вийти за межі номінального значення відповідного захисного автомата по струму навіть при кидках струму.

Якщо гранулятор обладнаний системою SIP, то рекомендується виконати тест на ступінь очистки за допомогою ФЛЮОРЕСЦЕЇНА. В ході OQ проводиться тільки тестування здатності системи SIP охопити всю внутрішню поверхню установки, в тому числі і вбудовані пристосування.

Атестация в експлуатації, як крок валідації виконується безпосередньо з обраним продуктом при заданих стандартних параметрах процесу. Його можна виконати в формі

перспективної валідації з мінімально трьома серіями або в формі ретроспективної валідації з мінімально двадцятьма серіями, що йдуть підряд, виготовлених при стандартних умовах. Основне призначення PQ – доказ достатньої однорідності (гомогенності) виготовленої суміші, яка оцінюється по окремим параметрам якості за допомогою методів SPC (статистичний контроль процесу – statistical process control, наприклад, значення індексу можливостей процесу – СРК, гістограми, регулюючі графіки) або за допомогою методу ANOVA. Ціль PQ – доказ стандартності процесу гомогенізації. Також дуже важливе значення має перевірка впливу вихідних речовин як на параметри процесу, так і на якість продукції. Ключова точка атестації в експлуатації – методика відбору проб і подальших аналізів.

Наступні параметри якості використовуються як для характеристики гранулята, так і порошкових сумішей: зовнішній вигляд; розчинність; розмір частинок; властивості текучості (швидкість, насипний кут); густина (насипна, удавана = струсна); вміст вологи; склад і рівномірність складу (діюча речовина, допоміжна речовина).

Метод оцінки залежить від обраного плану пробовідбору. Відібрані проби повинні бути репрезентативними для всього об'єму грануляту (суміші). Загальна оцінка якості суміші проводиться на підставі середніх значень, і в першу чергу на підставі стандартних відхилень (або діапазону) цих значень.

Таким чином, на прикладі методу валідації показана необхідність комплексного підходу до валідації. Валідація апаратів грануляторів – більш проста задача, тому основне навантаження валідації припадає в такому випадку на валідацію процесу.

Питання для обговорення:

1. Призначення процесу грануляції.
2. Особливості грануляції як технологічного процесу.
3. Характеристика апаратів-грануляторів різних типів.
4. Атестація встановленого обладнання.
5. Атестація функціонуючого обладнання.
6. Атестація в експлуатації.
7. Визначити та обґрунтувати основні параметри валідації грануляції.

Завдання для самостійної роботи

1. Ознайомитись з конструкціями та механізмами дії грануляторів-змішування.
2. Скласти послідовність заходів для валідації нових процесів грануляції.
3. Скласти послідовність заходів для валідації існуючих процесів грануляції.

Практична робота № 8

ВАЛІДАЦІЯ ПРОЦЕСА СТЕРИЛІЗАЦІЇ

Мета: закріпити теоретичний матеріал по темі, яка викладена в лекційних заняттях і розглянути особливості валідації процесу стерилізації.

В результаті засвоєння теми формуються компетенції: СК11, СК12, ПР13, ПР14, ПР15, ПР17, ПР18.

Форма проведення: тематична дискусія.

Теоретичні відомості

Всі процеси стерилізації повинні пройти валідацію, тобто валідація процесу повторюваної обробки (виробів медичного призначення) є обов'язковою вимогою. У всіх випадках процес стерилізації повинен відповідати реєстраційному досьє і ліцензії на виробництво. Валідація служить для видачі документованих доказів поточної ефективності процесу стерилізації в умовах експлуатації (установки-стерилізатори). Валідація проводиться з використанням визначених виробів, які застосовуються в планових операціях у відповідних упаковках і з контрольним навантаженням. Валідація підтверджує, що стерилізатор може ефективно проводити стерилізацію виробів медичного призначення. Відповідно, валідація виступає в якості доказу якості, тобто повторювана обробка повинна проводитися відповідно до чітко визначених принципів і показувати постійний однаково високий рівень результатів (відтворюваність). Щоб довести це, необхідні документальне підтвердження і відповідні і випробування.

Перед вибором процесу стерилізації необхідно показати за допомогою фізичних вимірювань (можливо і біологічних індикаторів), що він підходить для даної продукції і є ефективним для досягнення необхідних умов стерилізації. Валідацію процесу необхідно повторювати через встановлені графіком проміжки часу, але не менше одного разу на рік, а також завжди у випадках внесення істотних змін в обладнання. Необхідно зберігати протоколи з результатами.

Для всіх процесів стерилізації необхідно розробити способи загрузки і провести їх валідацію.

Використання біологічних індикаторів розглядається тільки як допоміжний метод контролю стерилізації. Біологічні індикатори слід зберігати і використовувати відповідно з інструкціями виробника, а їх якість контролювати. Необхідно запобігати мікробній контамінації самих індикаторів.

Слід чітко розділяти простерилізовану та стерилізовану продукцію. Кожну тару (корзина, лоток) слід чітко маркувати, вказуючи назву матеріала, номер його серії і т. д.

Для кожного циклу стерилізації необхідно складати протоколи, які слід затверджувати як частину документації при видачі дозволу на випуск серії.

Існують різні способи стерилізації: термічна стерилізація (вологим жаром, сухим жаром); низькотемпературна (газова) стерилізація; стерилізація оксидом етилену, формальдегідом; стерилізація випромінюванням, інше. Слід враховувати особливості валідації різних способів стерилізації.

Питання для обговорення:

1. Необхідність проведення валідаційних процесів стерилізації.
2. Характеристика способів стерилізації.
3. Стерилізація продукції в кінцевій первинній упаковці.
4. Контроль якості процесів стерилізації.

4. Випробування готової продукції на стерильність.

Завдання для самостійної роботи

1. Скласти порівняльну характеристику різних варіантів термічної стерилізації: вологим жаром і сухим жаром.
2. Розглянути теоретичні основи стерилізації.
3. Викласти по-стадійно операції контролю якості процесів термічної стерилізації.

Практична робота № 9

ДОКУМЕНТАЦІЯ ЩОДО ВАЛІДАЦІЇ

Мета: закріпити теоретичний матеріал по темі, яка викладена в лекційних заняттях і розглянути узагальнюючу схему проведення валідації та документи по валідації

В результаті засвоєння теми формуються компетенції: СК11, СК12, ПР13, ПР14, ПР15, ПР17, ПР18.

Форма проведення: тематична дискусія.

Теоретичні відомості

Правильно складена документація є важливою частиною системи забезпечення якості. Чітке оформлення документації запобігає появі помилок, які можливі при усному спілкуванні, і дозволяє прослідити всі етапи виробництва конкретної серії продукції.

Перелік документації по валідації наведена у вигляді наступної схеми.

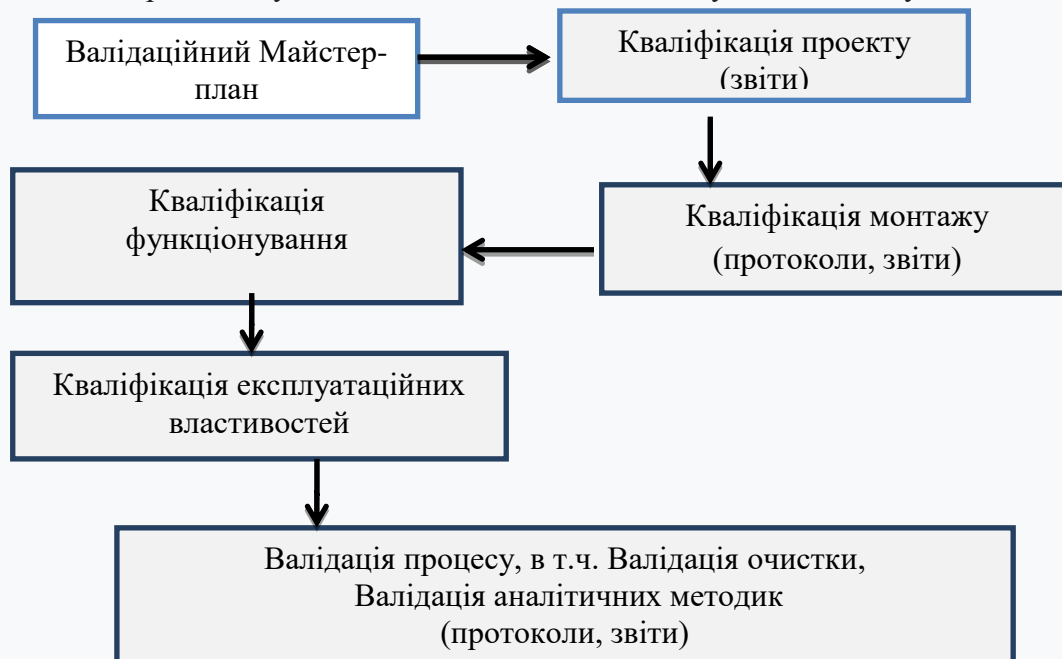
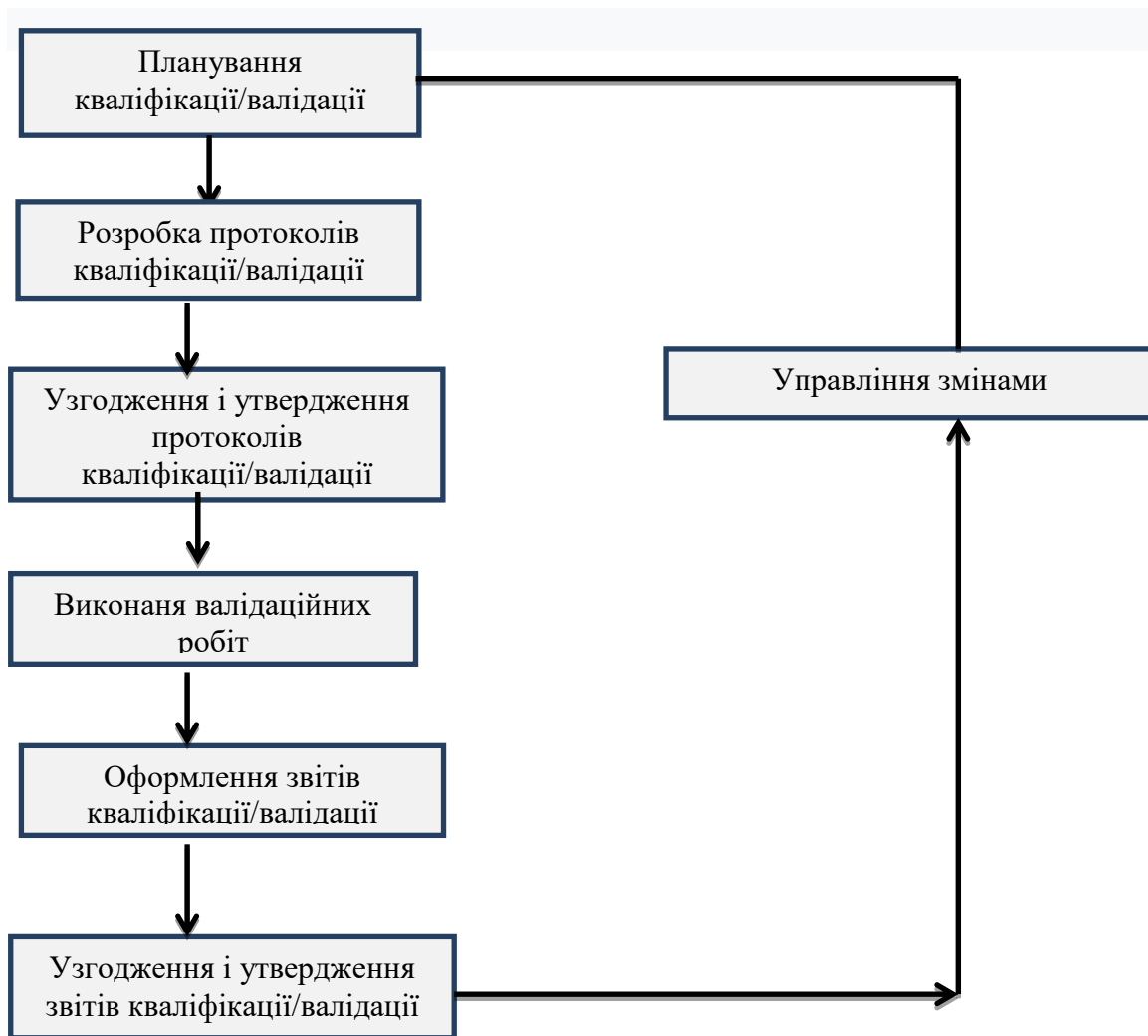


Схема проведення валідаційних заходів має вигляд.



Таким чином, у відповідності з представленими наведеними схемами, кожний етап валідації оформлюється певною документацією. Так, наведемо приклади змісту протоколу / звіту про валідацію. Приклад 1:

- ціль– призначення документа;
- відповідальність та повноваження персоналу;
- короткий опис валідуючого об'єкта :критичні параметри, точки контролю;
- валідаційні вимірювальні прилади: сертифікати перевірки/калібровки;
- план валідації: етапи (стадії) валідації, валідаційні випробування, точки контролю, критерії прийнятності, методи реєстрації та оцінки результатів;
- посилання на специфікації на: сировину, матеріали, готову продукцію.

Приклад 2:

- планування– план–графік виконання валідаційних іспитів;
- контроль результатів: повинні бути видані рекомендації про дії при виникненні відхилень в ході валідації, повинні бути дані вказівки про видання дозволу на перехід до наступної стадії валідації,
- форми протоколів результатів / заповненні протоколи валідації (у звітах валідації);
- висновки.

Приклад форми для реєстрації ходу валідаційних іспитів. В формі для реєстрації приводяться: код документа; номер додатку, нумерація сторінок, найменування об'єкту валідації, найменування валідаційного тесту, графа для внесення дати виконання валідаційного тесту, графа для внесення Ф.І.О. та підписів виконавців, коротка методика виконання тесту або посилання на затверджений документ (SOP), критерій прийнятності, місце для внесення результатів та спостережень, посилання на необхідні додатки, аналіз іспитів, висновки.

Форми для реєстрації заповнюються під час виконання валідаційних іспитів або одразу після виконання. Позначки про виконання послідовних кроків валідаційного тесту вносять у відповідні для цього графи. Після проведення аналізу отриманих результатів загальний результат перевірки по тесту відмічають у відповідних комірках: (наприклад, «Так», «Ні», «Так з відхиленнями» або «Відповідає», «Не відповідає» та ін.).

Звіт про валідацію містить таку інформацію: підсумовування та аналіз протоколу та звіту, заходи та рекомендації, висновок «Процес відвалідовано?», контроль валідованого процесу, контроль змін та ревалідації.

Документи про узгодження та затвердження підписують: спеціалісти з валідації; керівник валідаційної групи чи начальник відділу валідації чи начальник QA; керівники інших структурних підрозділів; вповноважена особа, яка знайомиться з результатами процесійної валідації.

Питання для обговорення:

1. Необхідність документування валідаційних заходів.
2. Характеристика окремих документів.
3. Характеристика узагальненою схеми проведення валідації.
4. Характеристика окремих етапів валідації.

Завдання для самостійної роботи

1. Скласти перелік необхідної документації для проведення валідації.
2. Скласти схему проведення валідаційних заходів процесу грануляції.
3. Скласти схему проведення валідаційних заходів процесу стерилізації.

Практична робота № 10

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ТА ВАЛІДАЦІЇ

Мета: закріпити теоретичний матеріал по темі, яка викладена в лекційних заняттях і розглянути взаємозв'язок забезпечення якості та валідації.

В результаті засвоєння теми формуються компетенції: СК11, СК12, ПР13, ПР14, ПР15, ПР17, ПР18.

Форма проведення: тематична дискусія, доповідь-презентація.

Теоретичні відомості

Система якості – це структурований набір документів, який регламентує певні аспекти виробничої діяльності підприємства: настанови з якості, методологічні інструкції (описи процедур), робочі інструкції (протоколи, форми звітів, опису робіт та ін.). Система забезпечення якості на виробництві повинна гарантувати що:

- продукція розроблена з урахуванням всіх вимог ПНВ (Правил належного виробництва) - Good Manufacturing Practice (GMP) та Правил належної лабораторної практики - Good Laboratory Practice (GLP);
- на всі операції з виробництва та контролю складена чітка документація відповідно до вимог GMP;
- відповідальність і повноваження чітко визначені;
- виконуються заходи щодо виробництва, постачання і використання належної вихідної сировини і пакувальних матеріалів;
- проводиться контроль проміжної продукції та технологічного процесу, а також валідація;
- готова продукція вироблена і перевірена відповідно до встановлених процедур;
- якість продукції та її контроль буде засвідчена Уповноваженою Особою;
- якість продукту підтримується протягом усього терміну придатності (при зберіганні, поширенні, наступному обігу);
- існує процедура по проведенню самоінспекції і / або аудиту якості, за якою регулярно оцінюють ефективність і придатність системи забезпечення якості.

На відміну від процедури контролю якості шляхом дослідження вибіркового зразка продуктів, яка забезпечує придатність до використання лише самих цих зразків (можливо, партій продукції), стандарт GMP відображає цілісний підхід, регулює і оцінює власне параметри виробництва і лабораторної перевірки.

Валідація як процес забезпечення якості тісно інтегрована з підпроцесами забезпечення якості: управління документацією, управління змінами, управління відхиленнями, управління рекламаціями та відгуком, управління **ризиками**, управління кваліфікацією, видання дозволу на реалізацію. Основний шлях забезпечення якості - це управління ризиками. Сучасні вимоги GMP припускають, що, створюючи систему забезпечення якості, виробнику слід документально підтвердити, що **всі ризики**, здатні надати негативний вплив на якість продукції, виявлені, проаналізовані та була розроблена система попереджувальних та корегуючих дій, що дозволяє утримувати ці ризики під контролем. Тому обов'язковим є моніторинг якості процесу. Ціль моніторингу - отримувати постійне підтвердження, що валідований процес залишається в керованому стані (стані валідування) протягом комерційного виробництва. Для досягнення цілі слід розробити систему заходів для виявлення відхилень від процесу. Відповідність вимогам GMP передбачає: збір інформації, аналіз інформації, подальше виявлення тенденцій, що відносяться до ведіння процесу. В ході аналізу своєчасно визначають, які дії слід вжити, щоб зупинити вихід процесу з керованого стану. В ході моніторингу контролюють: якість вихідної сировини, напівпродуктів та готової продукції; процес виробництва по критичним точкам та критичним показникам якості. Моніторинг якості процесу

забезпечується через підтримку валідаційного процесу: навчання персоналу; обслуговування та ремонт технологічного обладнання, приміщень; калібровку засобів змін; використання однорідної сировини та матеріалів від надійних постачальників ін.

Питання для обговорення:

1. Характеристика системи якості згідно GMP.
2. Контроль якості шляхом дослідження вибіркового зразків продукції.
3. Контроль якості відповідно стандартам GMP.
4. Структура валідації як процесу забезпечення якості.
5. Моніторинг якості процесу відповідно вимогам GMP.

Завдання для самостійної роботи

- 1 Зробити доповідь-презентацію за темою.
2. Порівняти вимоги GMP (Good Manufacturing Practice) та GLP (Good Laboratory Practice).

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ВИКОНАННЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

Мета самостійної роботи: сформувати у студентів навички і вміння самостійної інформаційно-аналітичної роботи, вміння реалізовувати знання у практичній діяльності.

В результаті виконання самостійної роботи студенти повинні навчитись – самостійно аналізувати нормативну і технічну документацію, в тому числі і для проведення валідації біотехнологічних процесів, складати схеми проведення валідаційних заходів, аналізувати основні вимоги належної виробничої практики, складати плани, протоколи, звіти проведення валідаційних заходів. Самостійна робота по даній дисципліні виконується з метою закріплення і отримання знань, які отримуються при вивченні теоретичного матеріалу і виконанні практичних робіт.

Загальні відомості про склад самостійної роботи

Самостійна робота здійснюється методом індивідуального вивчення кожним студентом певних розділів робочої програми, навчальної програми з використанням рекомендованої літератури та консультаціями викладача.

Самостійна робота виконується за такими розділами:

1. Вивчення певних теоретичних питань, які відповідають темам лекцій, але не входять до них:

Тема 1: Нормативна база валідації технологічного (біотехнологічного) процесу.

Тема 2: Особливості термінології щодо валідації біотехнологічних процесів.

Тема 3: Види валідації технологічного (біотехнологічного) процесу.

Тема 4: Організація валідаційних заходів.

Тема 5: Перспективна валідація.

Тема 6: Особливості супутньої валідації.

Тема 7: Проведення ретроспективної валідації.

Тема 8: Схема проведення валідації біотехнологічних процесів.

Тема 9: Валідація біотехнологічного процесу як основна вимога належної виробничої практики (GMP).

Тема 10: Взаємозв'язок забезпечення якості і валідації біотехнологічних процесів.

2. Виконання завдань, які виносяться на практичні заняття, згідно з методичними вказівками (Практичні роботи № 1 - № 10).

3. Написання аналітичного огляду. Кожен студент складає аналітичний огляд літературних джерел за певними темами.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Належна виробнича практика лікарських засобів / Під ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загорія, В.П. Георгієвського, Е.П. Безуглої. – К.: МОРІОН, 2009. – 896 с.
2. Належна виробнича практика лікарських засобів. Настанова 42 – 01 – 2001. К.: МОЗ України, 2001.
3. Воронкова О.С., Скляр Т.В., Воронкова Ю.С., Зубарева І.М. Біотехнологія. Том 1. Загальна та мікробна біотехнологія: навч. посіб. Д.: ЛІРА, 2018.
4. Керівництво до валідації методик аналізу лікарських засобів / В.П. Юргель, А.Л. Младенцева, А.В. Бурдейна, М.А. Гетьман // Асоціація фарм. виробників. - К.: Ліра, 2007. -58 с.
5. Коментарі до Керівництва Європейського Союзу з належної виробничої практики лікарських засобів для людини і використання в ветеринарії.» / Під ред. С.Н. Биковського, І.А. Василенко, С.В. Максимов. – М.: Вид-во «Перо», 2014. – 35 с.
6. Мазур І.А. Стандартизація лікарських засобів: Навч.-методичний посібник / А.І. Мазур, Л.І. Кучеренко, Л.Г. Черковская, О.В. Кривошей, Н.А. Авраменко, А.Ф. Власенко. – Запоріжжя: МОРІОН, 20013. – 156 с.
7. Медичне та фармацевтичне товаровознавство : підруч. для студентів вищ. навч. закл. / І. І. Баранова, С. М. Коваленко, Д. В. Семенів та ін. — Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. — 320 с.
8. Требования руководства по правилам организации производства ВОЗ. Часть 1: Стандартные операционные процедуры и основные документы (мастер-формуляр). Номер документа WHO/VSO/97.01.
9. Вимоги керівництва по правилам організації виробництва ВОЗ. Ч. 2: Валідація. Номер документа WHO/VSO/97.02.
10. Баркарь Є. В./Методи біотехнологічних досліджень : курс лекцій//Миколаїв : МНАУ, 2019. – 44 с
11. Павлюк А. В. Шляхи підвищення точності дозування сипкої харчової продукції дозаторами дискретної дії / А. В. Павлюк, О. М. Гавва, А. В. Деренівська // Новітні технології пакування : матеріали доповідей XV науково-практичної конференції молодих вчених. – Київ, 2016. – С. 48-51.
12. Закон України «Про стандартизацію» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2001, N 31, с. 145.
13. Закон України“Про лікарські засоби”.№ 70/97-ВР від14.02.97.ВВР, 1997, № 15, с. 115. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556с. [Доповнення 1. – 2004; Доповнення 2. – 2008; Доповнення 3. – 2009, Доповнення 4. – 2011].
14. Шаповал М.І. Основи стандартизації, управління якістю і сертифікації: Підручник. – 2е вид. – К.: Українсько-фінський інститут менеджменту і бізнесу, 2008. – 152 с.
- 15.. Належна виробнича практика лікарських засобів. Активні фармацевтичні інгредієнти. Готові лікарських засобів. Керівництво по якості. Рекомендації PIC/S / Під ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загорія, В.П. Георгієвського, Е.П. Безуглої. – К.: МОРІОН, 2001. – 427 с.
16. Практикум з GMP. Валідація аналітичних методик: теорія і практика. Ч. 1. / П. Носирев, М. Носирева, Т. Расказова, Н. Корнеєва // Ремедіум. - 2003. - №10. - С. 69-71.